

Versuche über die Wirksamkeit
der rektalen Applikation von Piperazin
als Spulwurmmittel bei der Katze

Friedrich Deringer

Aus der Medizinischen Tierklinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr. K. Ullrich

VERSUCHE ÜBER DIE WIRKSAMKEIT DER
REKTALEN APPLIKATION VON PIPERAZIN ALS SPULWURMMITTEL
BEI DER KATZE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Friedrich Deringer
Tierarzt in München

München 1959



Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. K. Zipf

Referent: Professor Dr. K. Ullrich

Tag der Promotion: 27. Februar 1959

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Geschichte der Piperazinmedikation	2
Chemie des Piperazins	2
Literatur	5
Eigene Untersuchungen	10
Methodik	10
Vorversuch	11
Prüfung der Wirksamkeit Uvilon-haltiger Zäpfchen - Ergebnisse	12
Photometrische Piperazinbestimmung im Harn	17
Methodik	17
Ergebnisse	21
Diskussion	27
Zusammenfassung	29
Literaturangaben	30
Lebenslauf	35

THE HISTORY OF THE
CITY OF BOSTON

1	Introduction
2	Chapter I. The City of Boston in 1630
3	Chapter II. The City of Boston in 1634
4	Chapter III. The City of Boston in 1638
5	Chapter IV. The City of Boston in 1642
6	Chapter V. The City of Boston in 1646
7	Chapter VI. The City of Boston in 1650
8	Chapter VII. The City of Boston in 1654
9	Chapter VIII. The City of Boston in 1658
10	Chapter IX. The City of Boston in 1662
11	Chapter X. The City of Boston in 1666
12	Chapter XI. The City of Boston in 1670
13	Chapter XII. The City of Boston in 1674
14	Chapter XIII. The City of Boston in 1678
15	Chapter XIV. The City of Boston in 1682
16	Chapter XV. The City of Boston in 1686
17	Chapter XVI. The City of Boston in 1690
18	Chapter XVII. The City of Boston in 1694
19	Chapter XVIII. The City of Boston in 1698
20	Chapter XIX. The City of Boston in 1702
21	Chapter XX. The City of Boston in 1706
22	Chapter XXI. The City of Boston in 1710
23	Chapter XXII. The City of Boston in 1714
24	Chapter XXIII. The City of Boston in 1718
25	Chapter XXIV. The City of Boston in 1722
26	Chapter XXV. The City of Boston in 1726
27	Chapter XXVI. The City of Boston in 1730
28	Chapter XXVII. The City of Boston in 1734
29	Chapter XXVIII. The City of Boston in 1738
30	Chapter XXIX. The City of Boston in 1742
31	Chapter XXX. The City of Boston in 1746
32	Chapter XXXI. The City of Boston in 1750
33	Chapter XXXII. The City of Boston in 1754
34	Chapter XXXIII. The City of Boston in 1758
35	Chapter XXXIV. The City of Boston in 1762
36	Chapter XXXV. The City of Boston in 1766
37	Chapter XXXVI. The City of Boston in 1770
38	Chapter XXXVII. The City of Boston in 1774
39	Chapter XXXVIII. The City of Boston in 1778
40	Chapter XXXIX. The City of Boston in 1782
41	Chapter XL. The City of Boston in 1786
42	Chapter XLI. The City of Boston in 1790
43	Chapter XLII. The City of Boston in 1794
44	Chapter XLIII. The City of Boston in 1798
45	Chapter XLIV. The City of Boston in 1802
46	Chapter XLV. The City of Boston in 1806
47	Chapter XLVI. The City of Boston in 1810
48	Chapter XLVII. The City of Boston in 1814
49	Chapter XLVIII. The City of Boston in 1818
50	Chapter XLIX. The City of Boston in 1822
51	Chapter L. The City of Boston in 1826
52	Chapter LI. The City of Boston in 1830
53	Chapter LII. The City of Boston in 1834
54	Chapter LIII. The City of Boston in 1838
55	Chapter LIV. The City of Boston in 1842
56	Chapter LV. The City of Boston in 1846
57	Chapter LVI. The City of Boston in 1850
58	Chapter LVII. The City of Boston in 1854
59	Chapter LVIII. The City of Boston in 1858
60	Chapter LIX. The City of Boston in 1862
61	Chapter LX. The City of Boston in 1866
62	Chapter LXI. The City of Boston in 1870
63	Chapter LXII. The City of Boston in 1874
64	Chapter LXIII. The City of Boston in 1878
65	Chapter LXIV. The City of Boston in 1882
66	Chapter LXV. The City of Boston in 1886
67	Chapter LXVI. The City of Boston in 1890
68	Chapter LXVII. The City of Boston in 1894
69	Chapter LXVIII. The City of Boston in 1898
70	Chapter LXIX. The City of Boston in 1902
71	Chapter LXX. The City of Boston in 1906
72	Chapter LXXI. The City of Boston in 1910
73	Chapter LXXII. The City of Boston in 1914
74	Chapter LXXIII. The City of Boston in 1918
75	Chapter LXXIV. The City of Boston in 1922
76	Chapter LXXV. The City of Boston in 1926
77	Chapter LXXVI. The City of Boston in 1930
78	Chapter LXXVII. The City of Boston in 1934
79	Chapter LXXVIII. The City of Boston in 1938
80	Chapter LXXIX. The City of Boston in 1942
81	Chapter LXXX. The City of Boston in 1946
82	Chapter LXXXI. The City of Boston in 1950
83	Chapter LXXXII. The City of Boston in 1954
84	Chapter LXXXIII. The City of Boston in 1958
85	Chapter LXXXIV. The City of Boston in 1962
86	Chapter LXXXV. The City of Boston in 1966
87	Chapter LXXXVI. The City of Boston in 1970
88	Chapter LXXXVII. The City of Boston in 1974
89	Chapter LXXXVIII. The City of Boston in 1978
90	Chapter LXXXIX. The City of Boston in 1982
91	Chapter LXXXX. The City of Boston in 1986
92	Chapter LXXXXI. The City of Boston in 1990
93	Chapter LXXXXII. The City of Boston in 1994
94	Chapter LXXXXIII. The City of Boston in 1998
95	Chapter LXXXXIV. The City of Boston in 2002
96	Chapter LXXXXV. The City of Boston in 2006
97	Chapter LXXXXVI. The City of Boston in 2010
98	Chapter LXXXXVII. The City of Boston in 2014
99	Chapter LXXXXVIII. The City of Boston in 2018
100	Chapter LXXXXIX. The City of Boston in 2022

E I N L E I T U N G

Seit mehreren Jahren werden auch in Deutschland zur Behandlung bestimmter parasitärer Darminvasionen beim Tier verschiedene Piperazinsalze und piperazinhaltige Präparate in den Handel gebracht und therapeutisch verwendet. Die Berichte sprechen durchweg von guten Erfolgen, die Erfahrungen stimmen mit den Mitteilungen der tierärztlichen Literatur des Auslandes sowie mit den Beobachtungen der Humanmedizin des In- und Auslandes weitgehend überein.

Obwohl die propagierte völlige Unschädlichkeit dieser Mittel nicht bedenkenlos akzeptiert werden kann, darf man den piperazinhaltigen Präparaten die außergewöhnlich gute anthelminthische Wirksamkeit, bei minimaler Belastung des Patienten, nicht absprechen.

In der Katzenpraxis, die heute zweifelsohne ein recht beachtliches Arbeitsgebiet des Tierarztes darstellt, spielt die Applikationsart eine wesentliche Rolle. Während die perorale Eingabe von Medikamenten bei den meisten Tierarten leicht durchführbar ist, ist sie bei der Katze schwierig und kann bei widerpenstigen Tieren unmöglich werden. Es erschien daher vorteilhaft, das Piperazin dem Futter beizumengen, da es wegen seiner relativen Geruchs- und Geschmacklosigkeit von den Tieren meist spontan aufgenommen wird. Die Erfahrung lehrte aber bald, daß dies nur sehr bedingt der Fall war, viele Katzen nahmen das mit dem Medikament versetzte Futter entweder überhaupt nicht auf oder nur zu einem unkontrollierbaren Bruchteil. Es galt daher nach einer zuverlässigen Applikationsart zu suchen, die auch unter den verschiedenen Verhältnissen der Praxis durchführbar ist.

Durch Herrn Professor Dr. K. Ullrich wurde ich dazu angeregt, Versuche mit Piperazin bei Katzen durchzuführen, mit dem Bestreben, eine für die Katzenpraxis brauchbare Applikationsart zu finden. Später wurde die Arbeit dahingehend erweitert, daß die Resorptionsfähigkeit der rektalen Schleimhaut für Piperazin untersucht und die im Harn, nach rektaler Verabreichung ausgeschiedenen Piperazinsmengen nachgewiesen und photometrisch quantitativ bestimmt werden sollten.

GESCHICHTE DER PIPERAZIN-MEDIKATION

Das Piperazin fand schon um die Jahrhundertwende seine klinische Anwendung. Die Tatsache, daß es in vitro die Löslichkeit der Harnsäure stark erhöht, gab dazu Anlaß, piperazinhaltige Medikamente bei Konkrementbildungen im Urogenitaltrakt, bei Gicht und Rheumatismus zu verordnen. Auch damals wurde die völlige Ungiftigkeit hervorgehoben, so daß das Piperazin in hohen Dosen verabreicht wurde. Trotz dieser hohen Dosen konnten keine befriedigenden Ergebnisse festgestellt werden und, da spätere Nachprüfungen die absolute Wirkungslosigkeit schon bei Anwesenheit geringster Mengen von Kochsalz ergaben, geriet es vollkommen in Vergessenheit. Erst nach dem 2. Weltkrieg trat es wieder in Erscheinung, nachdem amerikanische Forscher (Hewitt und Mitarbeiter) auf der Suche nach einem filariziden Mittel Piperazinabkömmlinge als auffallend wirksam fanden. Unter den vielen getesteten Piperazinverbindungen erwies sich das 1-Diaethylcarbamy-4-methylpiperazin-hydrochlorid als das den gestellten Bedingungen am besten entsprechende Mittel und kam dann unter dem Firmennamen "Hetrazan" in den Handel. In der Folgezeit wurde dieses Medikament auch bei anderen parasitären Erkrankungen versucht und seine anthelminthische Wirksamkeit bei Hunden und Katzen festgestellt. Da der anthelminthische Effekt des "Hetrazan" dem Piperazinanteil zugesprochen wurde, haben dann französische Forscher, später aber auch solche in England und den USA, verschiedene Piperazinverbindungen einfacherer Struktur untersucht und ihre anthelminthische Wirkung festgestellt. So konnten dann verschiedene piperazinhaltige Präparate in den Handel gebracht werden. Heute gibt es auch bei uns schon eine ganze Anzahl dieser Präparate, die in Tabletten-, Pulver-, Sirup- oder Pastenform im Handel erscheinen und sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin ihre therapeutische Anwendung finden.

CHEMIE DES PIPERAZINS

Piperazin ist chemisch ein Diaethylendiamin ($C_4H_{10}N_2$). Es liegt als farblose Substanz in Kristallen vor, ist aber recht unbeständig. Der Schmelzpunkt liegt bei $104^{\circ}C$. Aus der Luft wird neben Wasser auch Kohlendioxyd aufgenommen. In Wasser ist es leicht löslich, die Lösung reagiert stark alkalisch. Therapeutische Verwendung findet es nur in Form seiner Salze.

Piperazin(hexa)hydrat ist die Base mit 6 Kristallwassern verbunden ($C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$). In fester Form ist es stabil aber temperaturempfindlich,

sein Schmelzpunkt liegt bei 44° C. In Wasser ist es in jedem Verhältnis löslich, ebenfalls so stark alkalisch, daß bei therapeutischer Anwendung eine andere Substanz als Puffer und Stabilisator beigegeben werden muß.

Durch Zusatz von Zitronensäure entsteht aus dem Hexahydrat das leicht lösliche Zitrat, wobei sich je nach dem Säuregrad der Zubereitung das Mono-, Di- oder Trizitrat einstellen kann.

Piperazinadipat ist eines der schwer löslichen Piperazinsalze. Es ist stabil und haltbar, mit sehr hohem Schmelzpunkt (256° C), von leicht säuerlichem Geschmack. Verabreicht wird es in fester Form als Tablette.

Weitere Derivate, die zur Gruppe der leicht löslichen Piperazinsalze gehören, sind das Piperazinphosphat und das Piperazintartrat. Von den schwer löslichen Piperazinen sei noch das Diphenylacetat (DPP) erwähnt, dessen urinartiger Geruch aber recht hinderlich ist. Außerdem weist es einen relativ geringen Piperazingehalt auf.

In den USA findet das schon erwähnte, filarizide "Hetrazan" auch als Anthelminthikum therapeutische Anwendung.

In der Humanmedizin ist es üblich, den Piperazingehalt eines Präparates bezogen auf die Piperazinbase oder das Hexahydrat anzugeben. Deshalb gibt auch Bark e (2) eine vergleichende Tabelle, so daß die Umrechnung recht einfach ist.

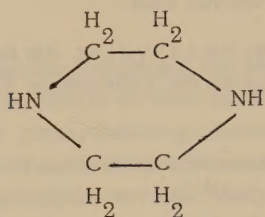
Tabelle 1

Vergleichende Zusammenstellung des Piperazingehaltes
verschiedener Piperazinsalze

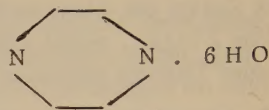
Es entsprechen:

	100 % Base	100 % Hydrat	1 g Base	1 g Hydrat
Base	100 %	225,5 %	1,00 g	0,44 g
Hydrat	44,3 %	100,0 %	2,25 g	1,00 g
Zitrat	35,3 %	79,5 %	2,83 g	1,26 g
Adipat	37,1 %	83,6 %	2,70 g	1,20 g

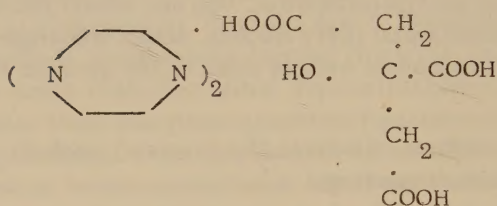
Die chemischen Strukturformeln des Piperazins und einiger seiner Derivate



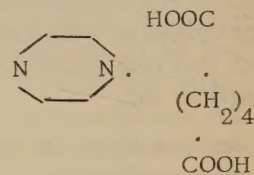
Piperazin



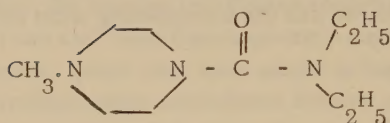
(Hexa)Hydrat



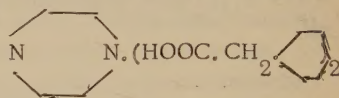
(Di)Zitrat



Adipat



Hetrazan



DPP (Diphenylacetat)

ERKENNUNG DES PIPERAZINS

Bei Hager (20) und Thom (37) werden folgende Erkennungsreaktionen angeführt:

- 1.) Die wässerige Lösung des Piperazins ergibt mit Quecksilberjodid einen weißen Niederschlag.
- 2.) Gerbsäure ergibt einen weißlichen Niederschlag, der bei Überschuß an Gerbsäurelösung löslich ist.
- 3.) Pikrinsäurelösung fällt Piperazinpikrat in zitronengelben, feinkristallinen Nadeln.
- 4.) Kalium-Wismutjodid gibt in schwach salzsaurer Lösung einen scharlachroten, mikrokristallinen Niederschlag.
- 5.) Neßler's Reagenz erzeugt eine reine weiße Fällung.
- 6.) Kaliumpermanganat wird schon bei gewöhnlicher Temperatur reduziert.

L I T E R A T U R

Eine Zusammenstellung und kritische Auswertung der erreichbaren Literatur gab Mössmer (31), soweit diese aber das Piperazin als Askaridenmittel in der Tiermedizin behandelt, wird von Barke (2) ein zusammengefaßter Überblick gegeben.

Allgemein wird das Piperazin als harmloses und ungiftiges Mittel bezeichnet. Erhardt (13) testete das Hydrat als Oxyurenmittel beim Kaninchen und fand den außerordentlich günstigen therapeutischen Index von 1 : 6.

Über die Wirkungsweise des Piperazins liegen nur wenige Untersuchungen vor, über die Abbauvorgänge im Organismus ist in der erreichbaren Literatur nichts zu finden.

Stan den (36) untersuchte in vitro die Wirkung des Piperazins auf Schweineaskariden. Er konnte feststellen, daß die Parasiten zunehmend unbeweglicher, nicht aber abgetötet wurden. Im umgekehrten Versuch konnte nachgewiesen werden, daß sich Parasiten, die nach einer Piperazinkur unbeweglich abgegangen waren, in einer Ringerlösung bei 37° C rasch erholten. Er schließt daraus, daß es lediglich zu einer zunehmenden Anlähmung der Parasiten kommt, also eine Art Narkosezustand eintritt, der reversibel ist und nur eine längere Einwirkung des Piperazins zum Absterben der Parasiten führen kann. Burgstedt (9) konnte beobachten, daß die in den ersten Tagen nach einer Piperazinkur abgegangenen Parasiten nur geschädigt, nicht aber bewegungslos waren, sie reagierten auf Kontaktreize. An den folgenden Tagen wurden nur noch tote, äußerlich aber unveränderte Parasiten abgesetzt.

Zweifellos besitzt das Piperazin eine neurotrope Wirkung, denn die Vergiftungserscheinungen manifestieren sich neben Erbrechen, Mattigkeit und Trägheit, auch in Ataxien, Myoklonien und Atemstörungen.

Mössmer (31) wie auch Barke (2) führen den anthelminthischen Effekt des Piperazins zum größten Teil auf eine unmittelbare Einwirkung des Arzneimittels auf die Parasiten zurück, also eine Wirkung auf dem Kontaktwege. Das Bestreben einer Therapie soll dahinausgehen, daß ein größerer Teil des verabreichten Arzneimittels jene Darmabschnitte erreicht, in denen sich die zu bekämpfenden Parasiten aufhalten. Aus dieser Überlegung resultiert wohl auch die Ansicht, daß schwer lösliche Piperazinderivate in ihrer Wirkung den leicht löslichen und praktisch in sofort resorbierbarem Zustand vorliegenden Salzen überlegen wären. So erscheint auch die Frage amerikanischer Autoren Goodman und Gilman (18), "wieso ein Zitrat oder ein Phosphat überhaupt noch eine Wirkung auf Oxyuren ausüben kann", vollkommen berechtigt. Denn Unter-

suchungen darüber, ob ein schon resorbiertes Piperazin wieder in den Darm ausgeschieden und wirksam werden kann, liegen nicht vor.

Resorption und Ausscheidung

Das oral verabreichte schwer lösliche Piperazin wird nach Barke (2) und Mössmer (31) unter dem Einfluß der Magensäure chloriert und so in das leicht lösliche und leicht resorbierbare Chlorid überführt. Dieser Vorgang geht langsam vonstatten, da einmal nur ein bestimmter Anteil des Piperazins zur Chlorierung freigesetzt wird, andererseits auch der verfügbaren Salzsäure des Magens eine wesentliche Rolle zukommt. Die leicht löslichen Salze (Zitrat und Phosphat) liegen praktisch in einer sofort resorbierbaren Form vor.

Lubran (28) bestimmte photometrisch die Blutkonzentration nach "Hetrazan"-Gabe und ermittelte die maximale Konzentration etwa 3 Stunden nach der Verabreichung. Innerhalb 24 Stunden sank sie auf den Nullwert ab, dabei wurden etwa 20 % der eingegebenen Menge im Harn ausgeschieden. In weiteren 24 Stunden wurde noch eine geringe Menge ausgeschieden, über den Verbleib des Restes ist aber nichts bekannt.

Harned und Mitarbeiter (22) untersuchten "Hetrazan" an Ratten und Mäusen und konnten dabei feststellen, daß die Verträglichkeit des Piperazins vom Ausscheidungsvermögen der Nieren abhängig ist. So war bei gleichbleibender Dosis die Mortalität der einseitig nephrektomierten Versuchstiere weit höher als die der Kontrolltiere. Die im Harn ausgeschiedene und nachweisbare Menge beträgt etwa ein Drittel der verabreichten Substanz.

Fuhrmann (16) und Rogers (34) haben, unabhängig voneinander, das im Harn unverändert ausgeschiedene Piperazin photometrisch nachgewiesen und quantitativ bestimmt. Auch diese Autoren berichten, daß etwa 1/3 der verabreichten Dosis im Harn erscheint, wobei 60 - 70 % der insgesamt ausgeschiedenen Menge auf die ersten 4 Stunden nach der Applikation entfallen sollen. Diese Ergebnisse wurden in einer vergleichenden Untersuchung von Zitrat und Adipat (Fuhrmann) und Zitrat, Phosphat und Adipat (Rogers) ermittelt. Die Fragestellung bei diesen Versuchen lautete dahingehend, wie weit nach der unterschiedlich angenommenen Resorptionsgeschwindigkeit von Zitrat und Adipat auch ein ungleichmäßiges Ausscheiden im Harn festzustellen sei. Beide kamen aber übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß in der Zeiteinheit mengenmäßig kein wesentlicher Unterschied in der Ausscheidung von leicht löslichem und resorbierbarem Zitrat bzw. Phosphat und dem als schwer löslich angenommenen Adipat besteht. Daraus folgern sie nun, daß auch in der Resorptionsgeschwindigkeit kein wesentlicher Unterschied bestehen kann, also auch die dem Adipat zu-

gesprochene verzögerte Resorption, worin man doch einen Vorteil sehen wollte, angezweifelt werden kann. Rogers untersuchte im gleichen Arbeitsgang auch die Reaktionslage von Parasitenträgern und parasitenfreien Versuchspersonen, konnte aber dabei keinen Unterschied feststellen.

Er bay und Wechselberg (12a) stellten in experimentellen Untersuchungen fest, daß das Piperazin unverändert im Harn erscheint und das Ausscheidungsmaximum von 20 - 30 % etwa 4 Stunden nach der Einnahme erreicht wird.

Klinische Anwendung des Piperazins in der Tiermedizin

Die umfangreiche Literatur der Humanmedizin über die therapeutische Anwendung der einzelnen piperazinhaltigen Präparate soll hier unberücksichtigt bleiben. Nur in kurzen Zügen soll die derzeit erreichbare Literatur der Tiermedizin gestreift werden.

Hitzmann (26) berichtet über seine Erfolge mit Piperazinadipat beim Wurmbefall der Pferde. Bei einer Dosis von 200 mg/kg, wobei die Höchstgabe nicht über 80 gr pro Pferd sein sollte, erzielte er einen 100 %igen Wurmabgang bei Askariden, einen etwa 80 %igen Erfolg bei Oxyurenbefall und 50 - 60 % bei Strongylidenbefall. Poynter (33) fand keinen Wirkungsunterschied zwischen Adipat und Zitrat, seine Berichte stimmen mit denen von Hitzmann überein. Auch hier wird die Dosis mit 200 mg/kg angegeben und die Maximalgabe mit 80 gr pro Pferd empfohlen. Vianello und Mitarbeiter (38) halten eine Mindestdosis von 300 mg/kg Piperazin für einen 100 %igen Erfolg beim Askaridenbefall des Pferdes erforderlich. Allgemein wird bei einmaliger Verabreichung eine Gabe von 80 gr Piperazin als ausreichend angesehen. Hitzmann (26) gab einem Pferd von 600 kg 250 gr Piperazin, also 416 mg/kg, ohne dabei klinisch erkennbare Vergiftungserscheinungen festzustellen.

Endrejat und Bhattacharjee (10) behandelten die Askaridose von Büffel- und Rinderkälbern mit einem Piperazinpräparat (Garricide-Powder, Lederle) und halten eine wiederholte Gabe für erfolgversprechender. Sie empfehlen deshalb an 7 aufeinanderfolgenden Tagen je 12 gr dieses Mittels zu verabreichen. Barke (2) vertritt den Standpunkt, daß bei Wiederkäuern nur eine Mindestdosis von 400 mg/kg erfolgreich sein kann.

Enigk und Markwardt (11) berichten über einen 100 %igen Erfolg beim Spulwurmbefall der Schweine mit einer Dosis von 300 mg/kg. Behrens (5) behandelte spulwurmbefallene Schweine mit Piperazinadipat und kommt mit 250 mg/kg zu einem 100 %igen Erfolg. Nach Barke (2) sind 250 mg/kg Adipat und 270 mg/kg Zitrat beim Schwein als ausreichend anzusehen.

Enigk und Nickel (12) behandelten 5 mit Spulwürmer befallene Hunde und fanden 2mal 50 mg/kg als ausreichend. 5 Tage nach der Behandlung konnten im Kot keine Wurmeier mehr nachgewiesen werden, doch traten diese nach dem 6. Tage in geringer Anzahl wieder auf. 2 andere spulwurmerfallene Hunde wurden ebenfalls mit 2mal 50 mg/kg Piperazin behandelt, am 6. Tag nach der Behandlung getötet und frei von Askariden befunden. 3 Katzen erhielten je 100 mg/kg in etwas Milch gelöst. Die Milch wurde innerhalb 24 Stunden aufgenommen, allerdings soll dabei Futterentzug nötig sein. Erhardt (14) bezeichnet das Piperazinhydrat als absolut erfolgreich bei der Spulwurminvasion der Katze. Als Dosis, bei einmaliger oraler Applikation, werden 430 mg/kg angegeben. Gehring (17) berichtet über seine Praxiserfolge mit einem Piperazinzitrat in Sirupform. Er behandelte 140 Hunde und 46 Katzen, dabei wurden 2mal täglich 1/4 bis 1/2 Meßlöffel verabreicht. (Die Herstellerfirma liefert einen Meßlöffel, der etwa 800 mg Piperazin dem Hydrat entsprechend enthält). Bei 2mal 1/4 Meßlöffel hätte also eine Katze von 3 kg etwa 130 mg/kg Piperazin, ein Hund von 10 kg bei 2mal 1/2 Meßlöffel etwa 80 mg/kg Piperazin erhalten. Barke (2) hält beim Hund 250 mg/kg, bei einer Katze 125 mg/kg Piperazin, dem Hydrat entsprechend, bei einmaliger Verabreichung für ausreichend.

Auch beim Geflügel gilt das Piperazin als geeignetes Spulwurmmittel, da es wegen der geringen Toxizität sehr gut bei einer Massenbehandlung gebraucht werden kann. Enigk und Markwardt (11) gaben Piperazinzitrat im Weichfutter und erzielten mit 300 mg/kg bei über 90 % der Hühner Spulwurmfreiheit. Das Piperazin kann aber auch im Trinkwasser verabreicht werden.

Intoxikationen bei therapeutischer Dosierung

In der veterinärmedizinischen Literatur werden 2 Zwischenfälle, bei stark verwurmtten und geschwächten Pferden, erwähnt, die tödlich endeten. Eines dieser Pferde hatte 40 gr Piperazinadipat erhalten, es stellten sich heftige Kolikerscheinungen ein und etwa 20 Stunden nach der Piperazinapplikation trat der Tod ein. Auch das zweite Pferd, ein stark verwurmttes und geschwächtes Jährlingsfohlen, das 20 gr Piperazinadipat erhalten hatte, starb etwa 30 Stunden nach der Verabreichung, ebenfalls unter vorhergegangenen heftigen Kolikerscheinungen. Die ursächlichen Zusammenhänge dieser beiden Fälle ließen sich jedoch nicht klären (Barke (2)). So hält es Barke für angebracht, bei geschwächten Tieren die Piperazingaben auf mehrere Tage zu verteilen.

Auch einige in der Humanmedizin beschriebene Vergiftungsfälle, die bei therapeutischer Dosierung aufgetreten sind, mögen hier erwähnt werden. So berichten Ambos (1), Burgstedt (9), Helbig (24), Weber (39) und Wechsel-

berg (40) über derartige Zwischenfälle. Wenn es sich auch teilweise um Patienten mit Erkrankungen des ZNS handelt (Hirntumor bei Burgstedt, Poliomyelitis bei Wechselberg) oder aber um einen vegetativ labilen Patienten (Ambos), so sind doch auch bei klinisch vollkommen gesund erscheinenden Patienten Intoleranzen bei Verwendung normaler Dosen aufgetreten. Ob es sich dabei nur um eine individuelle Überempfindlichkeit handelt, oder ob auch andere Ursachen mit eine Rolle spielen, ist bisher nicht geklärt. Helbig (24) gibt deshalb auch die Anregung, "systematische Untersuchungen, die die Abbauvorgänge des Piperazins im Organismus klären, durchzuführen" und "präzise Kriterien der Kontraindikation herauszuarbeiten". Nach wie vor bleibt ja das Schicksal von 2/3 der verabreichten Menge ungeklärt.

Bei Burgstedt (9), Enigk und Nickel (12) und Erhardt (15) finden wir die interessante Feststellung, daß Piperazin auch intraperitoneal verabreicht einen vermiziden Effekt zeigt. Diese Beobachtung und die Tatsache, daß zittrathaltigen Piperazinpräparaten auch dort ein therapeutischer Erfolg beschieden ist, wo man diesen nach dem angenommenen Wirkungsmechanismus nicht erwarten sollte, wie dies ja aus den zahlreichen Mitteilungen über Erfolge in der Oxyurenbekämpfung mit Piperazinzitrat zu ersehen ist, berechtigt doch zur Annahme, daß auch einmal resorbiertes Piperazin wieder in den Darm ausgeschieden und so seine Wirkung entfalten könnte. Diese Feststellung veranlaßte uns zu dem Versuch, das Piperazin rektal zuzuführen, da anzunehmen war, daß ein wasserlösliches Piperazin auch von der Rektalschleimhaut resorbiert werden kann. Die verhältnismäßig leichte Applizierbarkeit von Zäpfchen bei der Katze veranlaßte uns weiter diesbezügliche Versuche zu intensivieren. Danach bekam die Arbeit eine ursprünglich nicht vorhergesehene Richtung.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Methodik

Zu den Versuchen im ersten Teil der Arbeit - rektale Applikation von Piperazin - standen mir 15 Katzen verschiedenen Alters und Geschlechts in der Medizinischen Tierklinik zur Verfügung. Die Versuchstiere waren klinisch gesund, 10 Katzen konnten als Spulwurmträger ermittelt werden. Als Anreicherungsverfahren wurde die Methode mittels gesättigter Kochsalzlösung gewählt und bei allen Kotuntersuchungen beibehalten. Bei der Ermittlung der Parasitenträger wurde der Kot nach einem Klysma gewonnen, die Kontrollproben während des Versuches aber dem spontan abgesetzten Kot entnommen.

Diätische Maßnahmen wurden nicht getroffen, die Katzen erhielten teils rohes, teils auch gekochtes Fleisch und eine aus Milchpulver zubereitete Milch. Das Futter wurde einmal täglich frisch verabreicht, die Futternäpfe meist bis zur nächsten Mahlzeit in den Boxen belassen. Die Futterrationen wurden so reichlich bemessen, daß die Versuchstiere immer gesättigt waren. Die das Wurmmittel enthaltenden Zäpfchen wurden ohne Rücksicht auf die Fütterung verabreicht.

Als Anthelminthikum wurde das im Handel unter dem Firmennamen "Uvilon" (Bayer - Leverkusen) erhältliche Präparat verwendet. Laut Angaben der Herstellerfirma ist es ein Tripiperazinum-Dizitrat ($C_{24}H_{46}N_6O$), mit dem Molekulargewicht 642,6 und liegt als weißes, in Wasser gut lösliches Pulver vor.

Die Zäpfchen wurden so bereitet, daß als Grundmasse Kakaobutter über einem Wasserbad gerade bis über den Schmelzpunkt erwärmt und verflüssigt wurde, so daß das Piperazin zugefügt werden konnte. Diese nun zähflüssige Masse wurde dann in Gelatinekapseln gegeben und erstarren lassen. Müheles ließen sich die erstarrten Zäpfchen aus diesen "Gelatineformen" entfernen. Die Zubereitung erfolgte nach folgendem Rezept:

Rp.

Uvilon	2,4
Ol. Cacao ad	24,0
M. f. suppositor.	
Div. in dos. aequ.	Nr. XII.

Diese Zäpfchen ließen sich, obwohl der Form nach etwas zu stumpf, doch müheles einführen, eine Hilfsperson war nie erforderlich. Auch darin sahen wir einen besonderen Vorteil.

Der Erfolg der Behandlung wurde durch Kotuntersuchungen ermittelt, wobei 3 aufeinanderfolgende Proben frei von Parasiteneiern bleiben mußten, um von einem positiven Ergebnis sprechen zu können. Die Ergebnisse der Kotuntersuchungen wurden teilweise durch die Sektion kontrolliert.

Die Versuchskatzen waren daran gewöhnt, Kot und Harn in die bereit gestellten Schalen abzusetzen, diese aber in eine Schräglage versetzt, sollten die Ansammlung des Urins in einer Ecke gewährleisten. Die Gefahr, daß Kot und Harn, besonders bei eventuellen Durchfällen vermischt werden, mußte in Kauf genommen werden.

Vorversuch

Um ein anschauliches Bild von möglichen Vergiftungserscheinungen zu erhalten, wurden im Rahmen eines Vorversuches hohe intraperitoneale bzw. intravenöse Gaben Uvilon verabreicht. Im einzelnen ergab sich folgendes Bild:

1.) Einer etwa 4-jährigen Katze, 4 kg schwer, wurden um 16 Uhr 16 ccm einer 10 %igen Uvilonlösung intraperitoneal verabreicht. Das sind insgesamt 1600 mg = 320 mg/kg Uvilon, oder dem Hydrat entsprechend 1280 mg = 320 mg/kg. Nach 10 Minuten stellte sich heftiges Erbrechen ein, begleitet von einer beschleunigten Atmung und Benommenheit. Etwa 30 Minuten nach der Applikation ging die Atmung in Hecheln über, die Katze lag flach auf der Seite, war wohl ansprechbar, konnte sich aber nicht bewegen. Nach weiteren 10 Minuten kam es zu Myoklonien der Hinterhand, ähnlich den Zuckungen eines an nervöser Staupe erkrankten Hundes. Die Myoklonie hielt mit Unterbrechungen über eine Stunde an. Die Temperatur war von $38,8^{\circ}\text{C}$ auf $36,7^{\circ}\text{C}$ gesunken. Etwa 2 Stunden nach der Verabreichung wurde reichlich Kot und Harn abgesetzt. Die Temperatur war auf 37°C angestiegen, das Hecheln ging wieder in eine beschleunigte Atmung über. 6 Stunden nach Beginn des Versuches hatte sich die Atmung weiter beruhigt, war aber immer noch etwas beschleunigt, die Temperatur war auf $37,2^{\circ}\text{C}$ angestiegen, die Katze konnte sich aber immer noch nicht bewegen. Am nächsten Tag lag das Tier vollkommen apathisch an die Seitenwand des Käfigs angelehnt. Die Bewegungen waren ataktisch, schwankend. Die Temperatur stieg auf $37,8^{\circ}\text{C}$, die Atmung war nun ruhig. Erst am dritten Tag wurde etwas Milch und Futter aufgenommen. Die Katze war aber immer noch sehr träge und machte einen vollkommen erschöpften Eindruck. Dieser Zustand hielt noch zwei Tage an, so daß erst am fünften Tag nach der Applikation eine normale Futteraufnahme stattfand. Nach weiteren fünf Tagen wurde die Katze getötet, die Sektion ergab einen ausgereiften Askariden.

2.) Kastrierter Kater, 5 - 6jährig, 5 kg schwer.

Hier wurden 5 ccm der 10 %igen Lösung intraperitoneal verabreicht. Es sind dies 500 mg = 100 mg/kg, oder dem Hydrat entsprechend 400 mg = 80 mg/kg. Etwa 15 Minuten nach der Applikation kam es zu Speichelfluß und Nausea, nicht aber zum Erbrechen. Nach einer Stunde war das Tier wieder beruhigt.

3.) Katze, 4-jährig, 3 1/2 kg schwer.

Diese Katze bekam 4,5 ccm der 10 %igen Uvilonlösung intravenös. Dem Hydrat entsprechend waren dies 360 mg = 103 mg/kg. Sofort nach der in etwa einer Minute durchgeführten Injektion kam es zu außerordentlich heftigem Erbrechen, das etwa 10 Minuten anhielt. Die Atmung war über eine Stunde beschleunigt, von zeitweise heftigem Würgen unterbrochen. Die Katze war überaus nervös, ununterbrochen in Bewegung. Kot und Harn wurden mehrmals abgesetzt.

PRÜFUNG DER WIRKSAMKEIT UVILONHALTIGER ZÄPFCHEN

Ergebnisse

Versuch Nr. I Katze, etwa 8 Monate alt, 1 1/2 kg.

Kotprobe: Askarideneier.

An drei aufeinanderfolgenden Tagen erhielt die Katze täglich 2 Uvilonzäpfchen zu 200 mg, in 4-stündigem Abstand. Es wurden also täglich, dem Hydrat entsprechend, 128 mg/kg Piperazin verabreicht. Etwa zwei Stunden nach der letzten Gabe hat die Katze erbrochen, zeigte aber sonst keine Störungen des Allgemeinbefindens. Schon vom zweiten Tag an kam es zu erhöhtem Harnabsatz. Am 6. Tag wurden zwei ausgeworfene Askariden abgesetzt, die Kotuntersuchung blieb aber weiterhin positiv.

Versuch Nr. II Katze, etwa 2-jährig, 3 kg.

Kotprobe: Askarideneier.

Der Katze wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 3 Zäpfchen mit 200 mg Uvilon in 3-stündigem Abstand verabreicht. Sie erhielt demnach täglich 160 mg/kg Substanz dem Hydrat entsprechend. In der Nacht zwischen dem ersten und zweiten Versuchstag wurde etwas geformter Kot abgesetzt, in der Nacht zwischen dem zweiten und dem dritten Tag wieder etwas geformter Kot und ca. 50 ccm Harn. Der Harn zeigte kristallartige Ausfällungen. Am 5. Tag nach Behandlungsbeginn wurde eine größere Menge geformten Kotes abgesetzt, darin vermischt 26 Spulwürmer verschiedener Entwicklungsstufen. Sämtliche Parasiten waren tot, so daß auch die Einlage in Ringerlösung erfolglos bleiben mußte. Am

nächsten Tag wurden nochmals 2 tote Parasiten abgesetzt. Der am 8. Tag abgesetzte Kot zeigte im Anreicherungsverfahren noch vereinzelte Wurmeier. Die zwischen dem 10. und 20. Tag durchgeführten drei Kotuntersuchungen waren negativ. Das Versuchstier war während der ganzen Behandlungszeit munter und zeigte vollkommen normalen Appetit. Etwa 6 Wochen nach Beginn des Versuches wurde die Katze getötet und askaridenfrei befunden.

Als Kontrolltier zu Versuch Nr. I und II erhielt eine parasitenfreie, etwa 2-jährige Katze, 3 kg schwer, an drei Tagen 3mal 200 mg = 160 mg/kg täglich Uvilon rektal. Außer erhöhtem Harnabsatz und weichem Kot konnten keine weiteren Symptome beobachtet werden.

Versuch Nr. III Katze, etwa 1 1/2-jährig, 2 1/2 kg.
Kotprobe: Askarideneier.

An drei aufeinanderfolgenden Tagen wurden je zwei Zäpfchen mit 200 mg Uvilon in Abständen von 5 Stunden verabreicht, demnach 128 mg/kg Substanz dem Hydrat entsprechend täglich zugeführt. Am zweiten Tag trat schon ein vermehrter Harnabsatz auf. Am 4. Tag nach Behandlungsbeginn wurden 16 tote Askariden abgesetzt. Die in den nächsten beiden Tagen durchgeführten Kotuntersuchungen zeigten noch ein positives Ergebnis, erst zwischen dem 8. und 15. Tag konnten drei negative Kotproben ermittelt werden. Die Futteraufnahme war während der ganzen Versuchszeit normal, im Allgemeinbefinden konnten keine Störungen beobachtet werden.

Versuch Nr. IV Kater, etwa 1 Jahr alt, 2 1/2 kg.
Kotprobe: Askarideneier.

An drei Tagen wurden 2mal täglich 200 mg Uvilon in Zäpfchen eingeführt, also täglich 128 mg/kg Substanz dem Hydrat entsprechend verabreicht. Schon am zweiten Tag kam es zu erheblichen Urinmengen und starkem Durchfall, so daß die Exkremeente immer durchmischt waren. Der Durchfall hielt etwa 8 Tage an, ohne aber das Allgemeinbefinden zu beeinträchtigen. Wurmabgang konnte nicht festgestellt werden. Die Kotuntersuchungen blieben weiterhin positiv. Die Futteraufnahme war aber während der ganzen Zeit gut.

Versuch Nr. V Kater, 5 Jahre alt, 4 1/2 kg.
Kotprobe: Askarideneier.

An zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurden 4mal täglich 200 mg Uvilon verabreicht. Das sind täglich 141 mg/kg dem Hydrat entsprechend. Da ein Teil der letzten Gabe des zweiten Tages mit dem Kot abgesetzt wurde, vermindert sich die Gesamtdosis dieses Tages und wurde mit 120 mg/kg angenommen. Der Kot war nach dem ersten Behandlungstag noch geformt, wurde dann aber breiig. Gegen Abend des zweiten Tages, nachdem das Versuchstier schon insgesamt

1200 mg Uvilon = 954 mg dem Hydrat entsprechend, erhalten hatte, waren etwa 30 ccm Harn in der Schale, der an den Rändern kristallartige Ausfällungen aufwies. Ein Teil dieses Harns wurde gefiltert und von diesem, wie auch von dem ungefilterten Harn je 1 ccm mit 10 Tropfen einer 1, 2 %igen Pikrinsäurelösung versetzt. Es gab einen zitronengelben, feinkristallinen Niederschlag, der charakteristisch für den Nachweis von Piperazin ist. Damit war erstmalig der Beweis erbracht, daß die Substanz von der Rektalschleimhaut resorbiert worden war. Die vergleichsweise durchgeführte Probe mit dem Harn einer unbehandelten Katze verlief negativ. Hier vermischte sich die Pikrinsäurelösung mit dem Harn zu einer homogen gelben Flüssigkeit.

Am 6. Tag nach Behandlungsbeginn wurden 6 tote Askariden abgesetzt. Die Kotuntersuchungen blieben aber weiterhin positiv. Das Versuchstier wurde etwa 3 Wochen später getötet, die Sektion ergab noch 5 Askariden.

Versuch Nr. VI Kater, kastriert, 2 Jahre, 3 1/2 kg.
Kotprobe: Askarideneier.

Dieses Versuchstier erhielt an einem Tag 5mal 200 mg Uvilon in einem Abstand von jeweils 2 1/2 Stunden. Das sind dem Hydrat entsprechend 227 mg/kg. Schon am nächsten Tag war ein starker Durchfall zu verzeichnen, der soweit hinderlich war, daß eine Weiterbehandlung unter normalen Verhältnissen nicht mehr möglich erschien. Die am zweiten Tag zweimal zugeführten Zäpfchen wurden nach kurzer Zeit (1 - 2 Minuten) zum größten Teil wieder ausgepreßt. Der Durchfall hielt etwa 8 Tage an. Die Kotuntersuchungen blieben weiterhin positiv. Am 2. und 3. Tag war der Harnabsatz stark erhöht. Das Allgemeinbefinden war aber nicht gestört.

Versuch Nr. VII Katze, 3 Jahre, 3 kg.
Kotprobe: Askarideneier.

Dieses Muttertier mit 3 Jungen bekam am ersten Tag 4mal 200 mg Uvilon = 220 mg/kg dem Hydrat entsprechend, in Abständen von je 3 Stunden. Auch hier zeigte sich am nächsten Tag Durchfall, so daß die folgenden Gaben auf 3mal täglich 200 mg = 160 mg/kg dem Hydrat entsprechend, reduziert wurden. Der Durchfall hielt etwa 10 Tage an. Wurmagang konnte nicht festgestellt werden, die Kotuntersuchungen blieben weiterhin positiv. An zwei Tagen war der Harnabsatz erhöht. Weder bei der Mutter, noch bei den von dieser genährten Jungtieren kam es zu Störungen des Allgemeinbefindens.

Auch diesem Versuch wurde eine als parasitenfrei befundene Katze angegliedert und mitgetestet. Dieses etwa 3-jährige Tier, Angorabastard, 2 kg, erhielt an einem Tag in dreistündigem Abstand 4mal 200 mg Uvilon = 320 mg/kg Hydrat. Hier wurden schon leichte Vergiftungserscheinungen beobachtet. Etwa 20 Minu-

ten nach der dritten Gabe kam es zu Speichelfluß, begleitet von Brechreiz, ohne daß es aber zum Erbrechen gekommen wäre. Am zweiten Tag trat Durchfall auf, der einige Tage anhielt. Der Harnabsatz war erhöht.

Versuch Nr. VIII Kater, etwa 3/4-jährig, 2 kg.
Kotprobe: Askarideneier.

An 3 Tagen wurden 2mal täglich 200 mg Uvilon = 160 mg/kg Hydrat, in 4-stündigem Abstand verabreicht. Am dritten Tag wurde der Kot dünnbreiig, das Tier war munter, die Futteraufnahme unvermindert. Am 6. Tag wurden 9 tote Askariden abgesetzt. Am 11. Tag, also 5 Tage nach dem Wurmagang, konnten keine Askarideneier nachgewiesen werden. Alle weiteren Kotuntersuchungen verliefen negativ.

Versuch Nr. IX Katze, 3/4-jährig, 2 kg.
Kotprobe: Askarideneier.

Diese Versuchskatze erhielt an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 2mal täglich 200 mg Uvilon = 160 mg/kg, im Abstand von 4 Stunden. Am vierten Tag wurden, mit dem nun dünnbreiigen Kot, 5 tote Askariden abgesetzt. Nach weiteren 4 Tagen waren alle Kotuntersuchungen negativ.

Versuch Nr. X Katze, etwa 1/2 Jahr alt, 1 1/4 kg.
Kotprobe: Askarideneier.

Dieser etwas schwächlichen Jungkatze wurden an 3 Tagen 2mal täglich 200 mg Uvilon = 128 mg/kg Hydrat verabreicht. Schon am zweiten Tag kam es zu Durchfall und Freßunlust. Nach weiteren 5 Tagen ist das Tier gestorben. Die klinische Diagnose: Laryngoenteritis infectiosa, wurde durch die Sektion bestätigt. Die Sektion ergab auch einen mittelgradigen Spulwurmbefall. Ein ursächlicher Zusammenhang dieses tödlichen Ausgangs mit der Piperazinapplikation muß verneint werden.

Erwähnenswert erscheint mir auch ein Versuch mit einem Hund. Dieser etwa 5 Monate alte Schäferhundbastard, 5 kg schwer, erhielt an 3 Tagen 2mal täglich 200 mg Uvilon = 64 mg/kg dem Hydrat entsprechend, rektal verabreicht. Schon in der Nacht zwischen dem zweiten und dritten Behandlungstag wurden mit dem weichbreiigen Kot 3 Askariden abgesetzt, die unbeweglich und steif waren. In Ringerlösung verbracht, erholten sie sich bei einer Temperatur von 37° C so weit, daß sie nach etwa 6 Stunden auf Kontaktreize reagierten und auch wieder Eigenbewegungen zeigten. Im Laufe des Tages wurden nochmals zwei steife und unbewegliche Askariden abgesetzt, auch diese erholten sich alsbald in Ringerlösung.

Die Kotuntersuchungen blieben aber weiterhin positiv, der Versuch wurde nicht wiederholt.

Versuch

Tabelle 2 Zusammenfassung der Versuche I - X

Versuch	1. T.	2. T.	3. T.	4. T.	5. T.	6. T.	7. T.	8. T.	9. T.	10. - 20. T.	Bemerkung
I	2x200 = 128 mg/kg tägl.	2x200	2x200			2 Ask.		Kotprobe pos.		Kotprobe pos.	
II	3x200 = 160 mg/kg tägl.	3x200	3x200		26 Ask.	2 Ask.		Kot +		Kotprobe neg.	Sektion neg.
III	2x200 = 128 mg/kg tägl.	2x200	2x200		16 Ask.			Kot neg.		Kotprobe neg.	
IV	2x200 = 128 mg/kg tägl. Durchfall	2x200	2x200			Kotprobe pos.				Kotprobe pos.	
V	4x200 141 mg-120 mg/kg	4x200				6 Ask.	Kotprobe pos.			Kotprobe pos.	Sektion 5 Ask
VI	5x200 227 mg/kg		starker Durchfall				Kotprobe pos.			Kotprobe pos.	
VII	4x200 220 mg 160 mg/kg Durchfall	3x200	3x200			Kotprobe pos.				Kotprobe pos.	
VIII	2x200 = 160 mg/kg	2x200	2x200			9 Ask.				Kotprobe neg.	
IX	2x200 128 mg/kg tägl.	2x200	2x200			5 Ask.		Kot neg.			
X	2x200 = 128 mg/kg tägl. Durchfall, Fressunlust	2x200	2x200			gestorben					Sektion pos. Mittelgradiger Spulwurmbefall

Der in Versuch Nr. V geführte qualitative Nachweis von Piperazin im Harn mußte durch exakte Untersuchungen untermauert werden, um den Beweis zu liefern, daß Piperazin stets und in ausreichendem Maß von der Rektalschleimhaut resorbiert wird. Nur so schien uns die Pharmakodynamik des rektal beigebrachten Piperazins beweisbar.

Mit den beschriebenen Methoden gelingt es, das im Harn unverändert ausgeschiedene Piperazin nachzuweisen.

PHOTOMETRISCHE PIPERAZINBESTIMMUNG IM HARN

Methodik

Zur quantitativen Bestimmung des Piperazins im Harn wurden von Fuhrmann (16) und Rogers (34) Methoden beschrieben, die auf dem gleichen Prinzip beruhen, sich aber in der Berechnung der Konzentrationen und geringfügig im Ansatz der Versuche unterscheiden.

Nach den von Fuhrmann beschriebenen Ansatzbedingungen wurde eine Eichkurve für das im Versuch verwendete Uvilon aufgestellt. Anhand dieser Eichkurve wurden dann die in der Tabelle zusammengefaßten Extinktionen ermittelt und festgelegt.

Da sich die Eichkurve und die festgelegten Extinktionen auf das Uvilon beziehen, also keine Umrechnung auf das Hydrat vorgenommen wurde, handelt es sich bei allen angegebenen Werten ebenfalls um Uvilon.

An Versuchstieren standen mir fünf Katzen in der Medizinischen Tierklinik zur Verfügung. Bei diesem Versuch schien es bedeutungslos, parasitenfreie von parasitenbefallenen Tieren zu trennen. Die Zäpfchen wurden wie im ersten Teil beschrieben, hergestellt. Von jedem Harn wurden 3 Werte ermittelt, der Durchschnittswert als Grundlage zur Berechnung genommen.

A. Prinzip: Piperazin gibt mit dem Natriumsalz der 1, 2 Naphthochinon-4-sulfosäure in Anwesenheit von Borax und in alkoholischer Lösung eine gelblich-rote bis rote Färbung, die Farbtiefe wird elektrophotometrisch gemessen.

Photometer: Universal-Kolorimeter nach Eppendorf.

- B. Reagenzien: 1. 2 %ige (g/v) Lösung von Borax, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ in destilliertem Wasser
2. Äthylalkohol 96 %.
3. 0,5 %ige Lösung des Natriumsalzes der 1,2 Naphthochinon-4-sulfosäure (0,15 g in 30 ccm Wasser gelöst). Die Lösung verliert nach 2 Stunden ihre Wirksamkeit und muß stets frisch hergestellt werden.

C - 1. Ansatz: Jeder Ansatz besteht aus dem eigentlichen Versuch und dem Blindversuch. Der Blindwert, der bei jedem Ansatz schwankt, muß jedesmal mitbestimmt werden.

Versuch

2,0 ccm Piperazinlösung (Harn 1:25, siehe F.)

+2,0 ccm Borax (B 1)

mischen

+5,0 ccm Alkohol (B 2)

mischen

+ 1,0 ccm Reagenz (B 3)

Blindversuch

2,0 ccm dest. Wasser

+ 2,0 ccm Borax (B 1)

mischen

+ 5,0 ccm Alkohol (B 2)

mischen

+ 1,0 ccm Reagenz (B 3)

nach 10 Minuten bei Filter 436 in 10 mm Schichtdicke ablesen. Der Blindversuch wird als Nullwert eingestellt.

D. Filterwahl, Schichtdicke, Zeit

Fuhrmann verwendet den Filter S 42, Rogers den Filter 480. Hier wurde der vorhandene Filter 436, der den beiden genannten wohl am nächsten steht, verwendet, ohne daß eine besondere Prüfung aller vorhandenen Filter durchgeführt wurde.

Beide geben die Schichtdicke mit 10 mm an, so wurde auch in unserem Versuch diese Küvette gebraucht.

Da die Zeit der höchsten Extinktion übereinstimmend mit 10 Minuten angegeben wird, haben wir auch diese Zeit, ohne diesbezügliche Versuche durchzuführen, angenommen.

E. Aufstellung der Eichkurve für Uvilon

Es wurde eine Ausgangsstammlösung hergestellt, die $1 \text{ mg/ccm} = 1000 \text{ } \mu\text{g/ccm}$ Uvilon enthielt. Von dieser Stammlösung ausgehend wurden dann in geeichten Meßkölbchen die angeführten Verdünnungen hergestellt und unter den Ansatzbedingungen C - 1 die Extinktionen ermittelt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefaßt. Der Mittelwert wurde aus den zehn durchgeführten Messungen errechnet.

Extinktionen bei Filter 436:

20	40	80	100	160	200	240	320
$\mu\text{g/ccm}$	$\mu\text{g/ccm}$	$\mu\text{g/ccm}$	$\mu\text{g/ccm}$	$\mu\text{g/ccm}$	$\mu\text{g/ccm}$	$\mu\text{g/ccm}$	$\mu\text{g/ccm}$
0,032	0,074	0,155	0,188	0,312	0,375	0,460	0,620
0,025	0,075	0,170	0,183	0,295	0,363	0,460	0,670
0,040	0,079	0,163	0,187	0,303	0,378	0,445	0,580
0,022	0,070	0,151	0,178	0,320	0,365	0,472	0,650
0,042	0,081	0,158	0,185	0,290	0,382	0,455	0,635
0,045	0,072	0,147	0,193	0,308	0,372	0,445	0,550
0,042	0,075	0,150	0,190	0,303	0,372	0,452	0,600
0,035	0,079	0,155	0,185	0,300	0,375	0,452	0,620
0,045	0,084	0,155	0,189	0,305	0,378	0,455	0,630
0,040	0,072	0,140	0,183	0,310	0,368	0,458	0,650
0,368	0,761	1,544	1,861	3,116	3,728	4,554	6,205

Aus diesen Werten, die zwischen 40 und 240 $\mu\text{g/ccm}$ doch recht konstant sind, wurden die Mittelwerte errechnet, dem Beer'schen Gesetz angeglichen und wie folgt festgelegt:

	40	80	100	160	200	240
	$\mu\text{g/ccm}$	$\mu\text{g/ccm}$	$\mu\text{g/ccm}$	$\mu\text{g/ccm}$	$\mu\text{g/ccm}$	$\mu\text{g/ccm}$
Ext.	0,075	0,150	0,187	0,300	0,375	0,450

Von diesen Zahlen, die ja eine arithmetische Reihe bilden, ließen sich die Extinktionen für sämtliche Konzentrationen ableiten und in einer Übersichtstabelle zusammenfassen. Die Fehlerquellen sind durch diese Korrektur weder mehr noch minder geworden, sie bewegen sich in den Grenzen, wie dies auch bei anderen Berechnungsarten der Fall ist. Fuhrmann (16) ermittelt die Absorptionskonstante als Grundlage zu seinen Berechnungen. (Absorptionskonstante = Konzentration in $\mu\text{g/ccm}$: Extinktion). Vergleichsweise errechneten wir die Absorptionskonstante zweier Werte - anhand der dem Beer'schen Gesetz an-

geglichenen Extinktion, sowie anhand der aus den zehn Messungen tatsächlich hervorgegangenen Mittelwerte - und konnten feststellen, daß mit den Ergebnissen 5, 29 und 5, 33 eine hinreichende Genauigkeit besteht, zumal sich diese Werte im Bereich $\text{mg} \times 10^{-3}$ bewegen, so daß die Unterschiede in der Endberechnung kaum in Erscheinung treten.

F. Verdünnung

Die Menge des zu bestimmenden Piperazins soll nicht über 200 μg liegen. Um in den optimalen Meßbereich zu kommen wird der Harn 1 : 25 verdünnt. Sollte es erforderlich sein, müßte eine weitere Verdünnung vorgenommen werden.

Die Eigenfarbe des Urins kann vernachlässigt werden, da sie bei der Verdünnung 1:25 und nochmaliger Verdünnung im Ansatz praktisch verschwindet.

G. Durchführung der Bestimmung

Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Harns wird genau gemessen. 1 ccm Harn wird mit Wasser auf 25 ccm verdünnt. Dieser Verdünnung wird dann die erforderliche Menge entnommen, um nach den Ansatzbedingungen C die Extinktion festzustellen. Aus der Tabelle 3 oder aus der Eichkurve kann dann die entsprechende Konzentration abgelesen werden. So läßt sich die in 1 ccm des verdünnten Harnes vorhandene Menge Piperazin feststellen.

H. Berechnung

Ist die in 1 ccm des verdünnten Harnes vorhandene Piperazinsmenge ermittelt, kann die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Piperazins nach folgender Formel errechnet werden:

$$X = \frac{c \times 25 \times \text{ccm Harn}}{1000}$$

$$X = \text{Piperazinsmenge in mg}$$

$$c = \text{Konzentration in 1 ccm des verdünnten Harns, in } \mu\text{g (Gramm) ausgedrückt.}$$

EIGENE VERSUCHE

Die Katzen bekamen in Abständen von je 3 Stunden 3mal 200 mg Uvilon rektal verabreicht. Der in die Schalen abgesetzte Harn wurde gemessen, gefiltert und nach der beschriebenen Methode untersucht. In Versuch Nr. I wurde der Harn erst am zweiten Tag gewonnen, also frühestens 32 Stunden nach der letzten Applikation abgesetzt. Im Versuch Nr. V wurden 2 Harnuntersuchungen vorgenommen. Der erste Harn konnte schon 7 Stunden nach der letzten Applikation gewonnen werden. In der Versuchszeit wurde dann nochmals Harn abgesetzt, so daß der Versuch Nr. V in die Untergruppen Va und Vb gegliedert wurde. Die restlichen Versuchstiere setzten Harn im Zeitraum zwischen der 8. und 22. Stunde ab.

Untersucht wurde der in 24 Stunden spontan abgesetzte Harn, bzw. in Versuch Nr. I der erste gewonnene Harn.

Ergebnisse

Versuch	Harn ccm	Extinktion	Mittelwert	χ^2 /ccm
I.	115	0,142		
		0,142		
		+ 0,130		
		0,404	0,135	72
II.	42	0,290		
		0,176		
		+ 0,284		
		0,850	0,283	151
III.	81	0,198		
		0,202		
		+ 0,203		
		0,603	0,201	107
IV.	75	0,174		
		0,171		
		+ 0,161		
		0,506	0,168	89
V a.	33	0,278		
		0,277		
		+ 0,271		
		0,824	0,275	146

Versuch	Harn ccm	Extinktion	Mittelwert	μ /ccm
	25	0,110		
		0,110		
V b.		+ 0,100		
		0,320	0,107	57

Berechnung
der ausgeschiedenen Piperazinmengen

Nach der angegebenen Formel wurden folgende Werte errechnet:

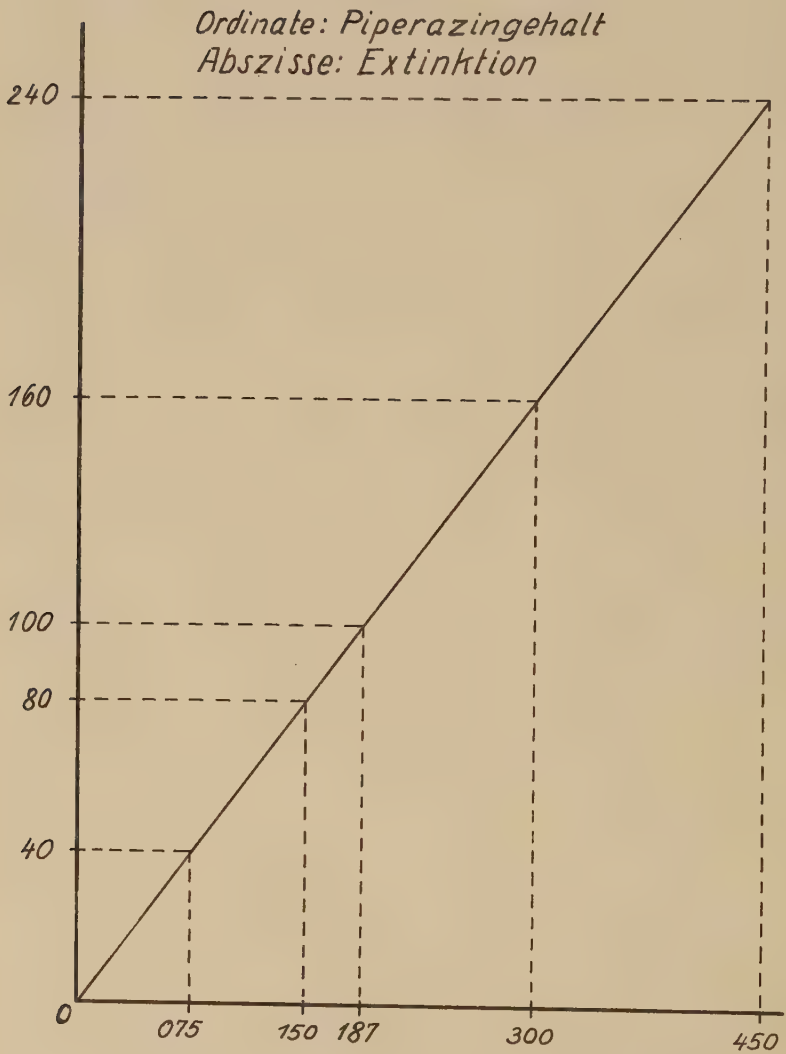
Versuch Nr.	verabreicht mg	Harn ccm	ermittelt μ /ccm	Gesamtmenge	%
I.	600	115	72	207,0 mg	34,5 %
II.	600	42	151	158,5 mg	26,42 %
III.	600	81	107	216,7 mg	36,12 %
IV.	600	75	89	166,9 mg	27,8 %
V a.		33	146	120,5 mg	20,08 %
	600				
V b.		25	57	35,6 mg	5,93 %
V a b		58	-	156,1 mg	26,01 %

Tabelle
der nach der Eichkurve für
Uvilon
errechneten Extinktionen

Konzentration μ	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Extinktionen									
30	0,	056	058	060	062	064	065	067	069	071 073
40	0,	075	077	079	081	083	084	086	088	090 092
50	0,	094	096	098	100	102	103	105	107	109 111
60	0,	113	115	117	119	121	122	124	126	128 130
70	0,	131	133	135	137	139	140	142	144	146 148
80	0,	150	152	154	156	158	159	161	163	165 167
90	0,	169	171	173	175	177	178	180	182	184 186
100	0,	187	189	191	193	195	196	198	200	202 204
110	0,	206	208	210	212	214	215	217	219	221 223
120	0,	225	227	229	231	233	234	236	238	240 242
130	0,	244	246	248	250	252	253	255	257	259 261
140	0,	263	265	267	269	271	272	274	276	278 280
150	0,	281	283	285	287	289	290	292	294	296 298
160	0,	300	302	304	306	308	309	311	313	315 317
170	0,	319	321	323	325	327	328	330	332	334 336
180	0,	337	339	341	343	345	346	348	350	352 354
190	0,	356	358	360	362	364	365	367	369	371 373
200	0,	375	377	379	381	383	384	386	388	390 392
210	0,	394	396	398	400	402	404	405	407	409 411
220	0,	413	415	417	419	421	422	424	426	428 430
230	0,	431	433	435	437	439	440	442	444	446 448
240	0,	450	452	454	456	458	459	461	463	465 467

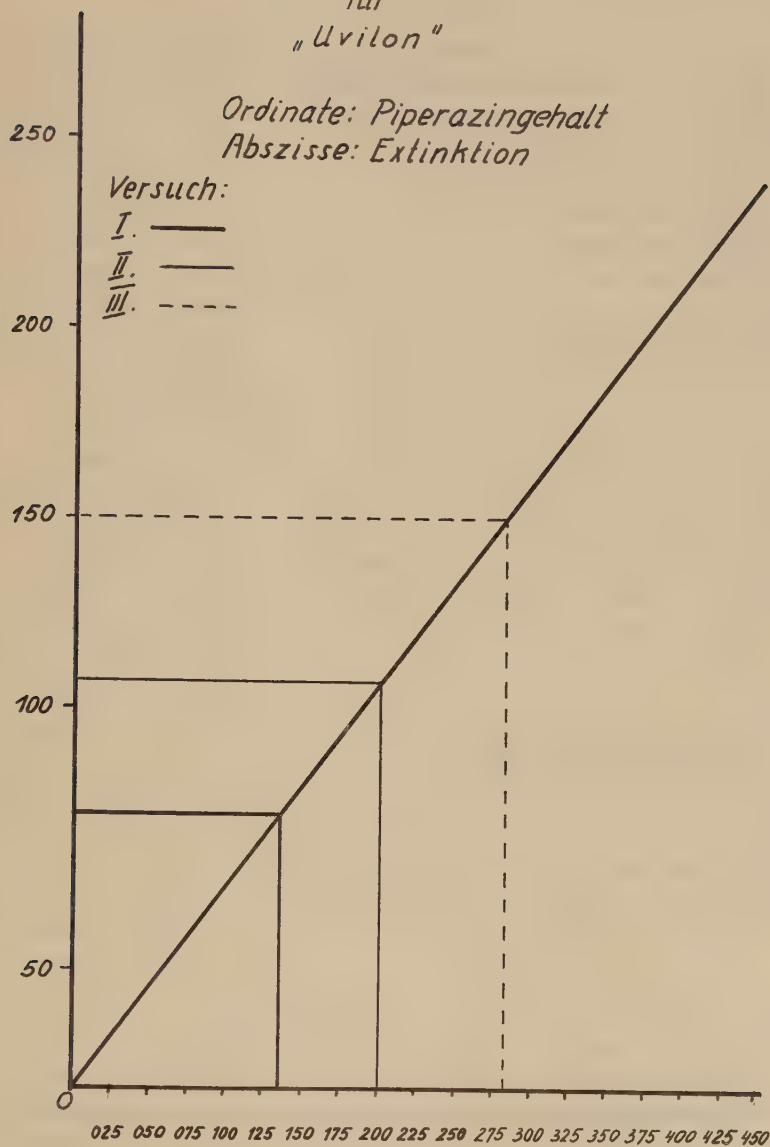
(Tab. 3)

*Eichkurve
für
„Uvilon“*

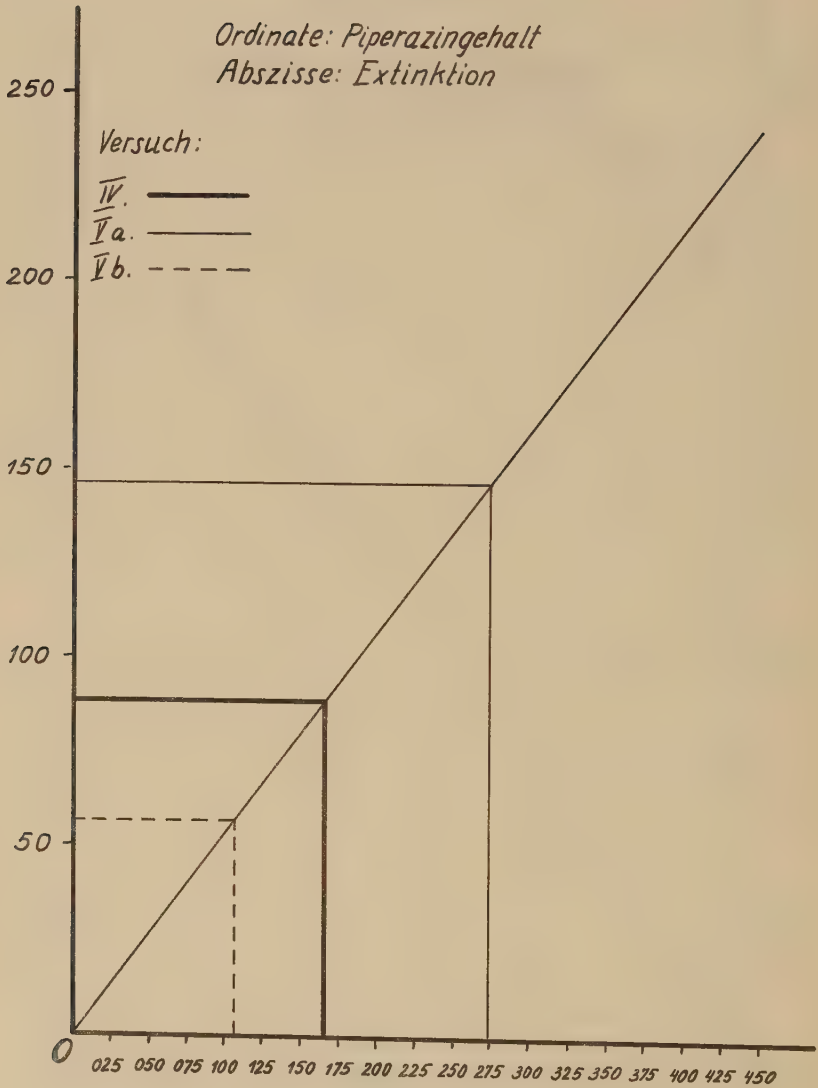


Eichkurve
für
„Uvilon“

Ordinate: Piperazingehalt
Abszisse: Extinktion



Eichkurve
für
„Uvilon“



D I S K U S S I O N

Die an Hand der Literatur aufgestellte Hypothese, daß ein leicht lösliches Piperazin auch rektal verabreicht wirksam sein könnte, wurde durch diese Versuche bestätigt. Da nur in 4 Fällen ein 100 %iger Erfolg verzeichnet werden konnte, liegt diese Quote weit unter dem sonst in der Literatur angegebenen, durch orale Verabreichung erzielten Prozentsatz. Das wesentliche bei diesen Versuchen war letztlich aber nicht alleine die Erfolgsquote, vielmehr sollte auch die Frage geklärt werden, ob Piperazin von der Rektalschleimhaut aufgenommen wird und wenn ja, ob das Piperazin dann zu einer anthelminthischen Wirkung gelangen kann. Die Feststellung, daß Piperazin nicht unbedingt oral verabreicht werden muß, um zu einer Wirkung zu kommen, finden wir auch in der Literatur, wie dies aus den kurzen Bemerkungen über die intraperitoneale Verabreichung hervorgeht (Burgstedt, Enigk und Nickel, Erhardt). Aus dieser Feststellung werden aber keine Konsequenzen gezogen. Denn die Tatsache, daß ein außerhalb des Verdauungstraktes aufgenommenes Piperazin letzten Endes doch in die von den Parasiten besiedelten Darmabschnitte gelangen und dort seine Wirkung ausüben kann, rechtfertigt doch auch die Vermutung, daß auch ein aus dem Darm resorbiertes Piperazin wieder in den Darm ausgeschieden und wirksam werden könnte. Dadurch wäre dann auch die Frage von Goodman und Gilman, "wieso die leicht löslichen und leicht resorbierbaren Piperazinsalze überhaupt noch eine Wirkung auf Oxyuren ausüben können", leicht zu beantworten.

Bemerkenswert ist, daß alle bei der Katze abgegangenen Parasiten tot waren, während die vom Hund nur unbeweglich und steif abgesetzt wurden, also eine reversible Anlähmung bestand, wie sie auch von den meisten Autoren angegeben wird (Standen, Burgstedt, Mössmer u. a.). Ob nun die Katzenaskariden (*Toxocara cati*) dem Piperazin gegenüber empfindlicher sind oder ob es sich hier um die genügend lange Einwirkung handelt, wie sie Standen nach seinen Versuchen mit Schweineaskariden annimmt und von Burgstedt klinisch beobachtet werden konnte, ist schwer zu sagen.

Auffallend bei den Versuchen ist, daß jedwelcher Erfolg ausblieb, sobald am zweiten Behandlungstag Durchfall aufgetreten ist. Es ist naheliegend, diese Mißerfolge einer ausbleibenden Resorption seitens der gereizten Rektalschleimhaut zuzuschreiben, wobei allerdings die Frage nach der Herkunft dieser Reizzustände aufgeworfen wird. Ist das zugeführte Piperazin alleine dafür verantwortlich zu machen, oder ist es nur als eine auslösende Noxe anzusehen. Diese Frage kann nicht beantwortet werden. Da bei den aufgetretenen Durchfällen nur teilweise eine höhere Dosis verabreicht wurde - Versuch Nr. IV mit 227 mg/kg und

Versuch Nr. VII mit 220 mg/kg - während es sich im Versuch Nr. IV mit 128 mg/kg um eine ausgesprochen niedrige Dosis handelt, muß wohl auch eine individuelle Überempfindlichkeit angenommen werden. Daß die individuelle Disposition wohl zu beachten ist, kann aus den Versuchen Nr. I, III, IX ersehen werden. Hier wurden bei gleichbleibender Dosis (128 mg/kg) zwei Erfolge (III und IX) und ein Teilerfolg erzielt (I). Streng genommen kann auch der Teilerfolg (I) als Mißerfolg gewertet werden, da es durchaus möglich ist, daß die zwei ausgereiften Askariden auch spontan, von der Behandlung unbeeinflusst, abgesetzt wurden.

Die besten Erfolge wurden mit der Dosis von 160 mg/kg täglich, dem Hydrat entsprechend, und über drei Tage verabreicht, erzielt. Dabei wurde die Tagesdosis in mindestens 3 Rationen und in Abständen von 3 - 4 Stunden verabreicht.

Um über die absolute Brauchbarkeit dieser Applikationsart ein abschließendes Urteil zu fällen, sind die durchgeführten Versuche zahlenmäßig zu gering. Man wird wohl immer die weit überlegene orale Verabreichung vorziehen und nur in den ungünstigen Fällen, wo es sich um ausgesprochen widerspenstige Patienten handelt, die rektale Applikation mit in Betracht ziehen.

Die elektrophotometrische Bestimmung des im Harn ausgeschiedenen Piperazins sollte den Beweis erbringen, daß Piperazin tatsächlich von der Rektalschleimhaut resorbiert wird. Dieser Beweis ist gelungen. Die ermittelten Werte bewegen sich in den sonst in der Literatur angegebenen Grenzen. Die Bestimmungsmethode erhebt keinen Anspruch auf absolute Präzision, zumal sie nicht unbedingt spezifisch, andererseits auch die Auswertung der dem Beer'schen Gesetz angeglichenen Eichkurve Fehlerquellen in sich birgt. Auch die Möglichkeit, daß jeder Harn wechselnd Stoffe enthält, die mit dem Reagenz (1, 2 Naphthochinon-4-sulfosäure) eine Farbtonung ergeben, blieb hier unberücksichtigt. Die Werte sind dabei so gering, daß sich in der Endberechnung Unterschiede von -1 % ergeben könnten und das erscheint unbedenklich.

Z U S A M M E N F A S S U N G

An zehn Katzen wurden Versuche über die rektale Applikationsmöglichkeit von Piperazinzitrat zur Bekämpfung des Spulwurmbefalles durchgeführt.

1. In vier der durchgeführten Versuche wurde Wurmagang festgestellt, nach dem 10. Tag waren die Kotuntersuchungen frei von Askariden-eiern. In einem Fall wurde die Spulwurmfreiheit durch die Sektion kontrolliert.
2. In zwei Versuchen wurde wohl Wurmagang beobachtet, die Kotuntersuchungen blieben aber auch nach dem 10. Tag positiv. In einem Fall wurden bei der Sektion noch Askariden nachgewiesen.
3. In drei Versuchen konnte kein Wurmagang festgestellt werden, die Kotuntersuchungen blieben weiterhin positiv. In jedem dieser drei Fälle sind nach dem ersten Behandlungstag Durchfälle aufgetreten.
4. Eine Katze ist im Versuch gestorben. Ein ursächlicher Zusammenhang konnte aber nicht festgestellt werden.

Bei drei Versuchskatzen wurden durch hohe intraperitoneale bzw. intravenöse Piperazingaben die Vergiftungserscheinungen manifestiert. Es wurden beobachtet: Speichelfluß, Brechreiz, Erbrechen, beschleunigte Atmung, die sich bis zum Hecheln steigerte, Temperatursturz, Benommenheit, Ataxie, Myoklonien der Hinterhand, erhöhter Harn- und Kotabsatz, für einige Tage Futterverweigerung und Apathie.

An fünf Katzen wurden die im Harn, nach rektaler Applikation piperazinhaltiger Zäpfchen, ausgeschiedenen Piperazinmengen elektrophotometrisch nachgewiesen und quantitativ bestimmt.

Die an einem Versuchshund gemachten Beobachtungen werden mit beschrieben.

L I T E R A T U R

1. Ambros, K.: Über eine Vergiftung mit einem Piperazin enthaltenden Wurmelixier.
Münch. Med. Wschr. 97, 1157 (1955)
2. Barke, A.: Piperazin als Anthelminthikum in der Tierheilkunde.
Der prakt. Tierarzt, 6, 173 (1958)
3. Barke, A.: Untersuchungen zum anthelminthischen Wirkungsmechanismus des Piperazins.
DTW, 65, 65 (1958)
4. Barke, A.
Gierschik, H.: Piperazin als Wurmmittel für Tiere.
DTW, 64, 177 (1957)
5. Behrens, H.: Untersuchungen über den Wurmbefall bei Schweinen und seine Behandlung mit Piperazinadipat.
DTW, 64, 382 (1957)
6. Bergstermann, H.: Zur Frage der Toxizität piperazinhaltiger Wurmheilmittel.
Münch. Med. Wschr. 48, 1622 (1955)
7. Bergstermann, H.
Bogner, K.: Piperazin-Zitrat zur Behandlung der Oxyuriasis.
Dtsch. med. Wschr. 80, 1260 (1955)
8. Boecker, H.
Erhardt, A.: Chemotherapeutische Untersuchungen an den natürlichen Oxyureninfektionen der Maus zur Testung von Oxyurenmitteln.
Zschr. Trop. u. Parasit. 6, 198 (1955)
9. Burgstedt, H. J.: Über die anthelminthische Wirkung von Piperazin-zitrat bei Oxyuren und Askariden.
Münch. Med. Wschr. 97, 531 (1955)
10. Endrejat, E.
Bhattacharjee, M.: Behandlung der Askaridose von Büffel- und Rinderkälbern mit einem Piperazinpräparat.
DTW, 64, 405 (1957)
11. Enigk, K.
Markwardt, M.: Behandlung der latenten Helmintheninvasionen bei Schwein und Huhn.
BMTW, 69, 347 (1956)

12. Enigk, K.
Nickel, E. A.: Zur Therapie des Spulwurm- und Hakenwurmbe-
falltes bei Hund und Katze.
BMTW, 68, 190 (1955)
- 12a. Erbay, A.
Wechselberg, K.: Zur Ausscheidung von Piperazin im Harn.
Zschr. Kinderhk. 79, 109 (1957)
13. Erhardt, A.: Chemotherapeutische Untersuchungen an der
Kaninchenoxyuriasis mit Piperazinhydrat.
Arzneimittelforschung, 5, 350 (1955)
14. Erhardt, A.: Chemotherapeutische Untersuchungen an der
Spulwurminfektion der Katze mit Piperazinhydrat.
Arzneimittelforschung, 6, 496 (1956)
15. Erhardt, A.: Chemotherapeutische Untersuchungen mit Hetrazan.
Zschr. Trop. u. Parasit. 5, 303 (1954)
16. Fuhrmann, G.: Zur Frage der Resorption und Ausscheidung von
Piperazinsalzen.
Zschr. Tropenmed. 8, 83 (1957)
17. Gehring, H.: Piperazinziprat-Tasnon als Spulwurmmittel bei
Hund und Katze.
Kleintierpraxis, 4, 111 (1957)
18. Goodman, L. S.: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
II Ausgabe S. 1147 - 60, New York, 1955
19. Grüninger, U.
Holz, A.
Pienig, A.: Erfahrungen mit dem neuen Wurmmittel Tasnon.
Medizinische, 47, 1647 (1955)
20. Hagers: Handbuch der pharmazeutischen Praxis
S. 473 Springer-Verl. Berlin 1949
21. Harned et al.: Studies on the Chemotherapy of Filariasis
J. Lab. and Clin. Med. 33, 216 (1948)
22. Hartley, F.: Activity of Piperazine
Brit. Med. J. 2, 205 (1955)
23. Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Therapie,
S. 140, Verl. Georg Thieme-Leipzig, 1956
24. Helbig, H.: Piperazinvergiftung bei therapeutischer Dosierung.
Berliner Medizin, 8, 435 (1957)

25. Hewitt et al.: zit. nach Mössmer 31.
26. Hitzmann, G.: Über die Wurmbehandlung der Pferde mit Piperazinpräparaten.
DTW, 64, 308 (1957)
27. Jones, Meyer L.: Veterinary Pharmacologic and Therapeutics,
II Auflage S. 547 - 55
Iowa State College Press, Iowa 1957
28. Lubran, M.: Die Bestimmung von Hetrazan in der Körperflüssigkeit
Übersetzung aus "Nature", 164, 1135 (1949)
29. Messent, J. J.: Piperazine Hydrate in Ascariasis
Brit. Med. J. 2, 907 (1957)
30. Mössmer, A.: Über die Häufigkeit der Oxyuriasis in München und
ihre Behandlung.
Med. Mschr. 9, 609 (1955)
31. Mössmer, A.: Über Wirksamkeit, Dosierung und Vergiftungs-
erscheinungen von Piperazinpräparaten.
Med. Mschr. 8, 517 (1956)
32. Nickel, R.: Die Haemorrhoidalvenen des Hundes und ihre Bedeu-
tung bei der Resorption im Mastdarm.
DTW, 37, 595 (1934)
33. Poynter, D.: Piperazin-Schwefelkohlenstoff als Spulwurmmittel
beim Pferd.
Ref. Behrens, Hann. BMWT 70, 297 (1957)
34. Rogers, E. W.: Excretion of Piperazine salts in urine.
Brit. Med. J. 1, 136 (1958)
35. Schmidt-Hieronymi: Die parasitären Krankheiten der Haustiere,
6. Auflage 1955, Verl. Paul Parey, Berlin-Hamburg
36. Standen, O. D.: Activity of Piperazine in vitro,
Against Ascaris lumbricoides
Brit. Med. J. 2, 20 (1955)
37. Thoms: Handbuch der praktischen und wissenschaftlichen
Pharmazie Bd. VI S. 1762-63, Verl. Urban u.
Schwarzenberg, Berlin-Wien 1928
38. Vianello, G. DTW, 64, 216 (1957)
Vicenzoni, V.: Ref. Schmidt Bern

39. Weber, K.H.: Zur Kasuistik der Piperazinvergiftung
Arch. Toxikol. 16, 215 (1957)
49. Wechselberg, K.: Zur Verträglichkeit des Piperazins.
Dtsch. Med. Wschr. 81, 632 (1956)

Herrn Professor Dr. K. Ullrich danke ich für die Überlassung des Themas, für das gezeigte Interesse sowie für seine allezeit freundliche Unterstützung.

Herrn Dr. M. Appel danke ich für seine Beratungen zur Technik der Photometrie.

L E B E N S L A U F

Am 30. Mai 1920 wurde ich als Sohn des Landwirtes Peter Deringer und dessen Ehefrau Rosina, geb. Falkenstein, in Altker, Krs. Neusatz, Jugoslawien, geboren.

Nach 5 Jahren Volksschule besuchte ich das Realgymnasium in Sremski Karlovci, Jugoslawien, wo ich im Juni 1940 die Reifeprüfung bestand.

Das an der Tierärztlichen Fakultät der Universität Belgrad begonnene Studium mußte ich im Frühjahr 1941, während des Balkanfeldzuges, unterbrechen. Am 1. Mai 1941 wurde ich zum Militärdienst eingezogen. Nach einer Verwundung an der Ostfront erhielt ich zum Sommersemester 1943 Studienurlaub und konnte mein Studium an der Universität Berlin fortsetzen. Im Herbst 1944 bestand ich das Physikum. Danach mußte ich wieder zur Truppe. Am 30. April 1945 geriet ich in amerikanische Gefangenschaft, wurde dann im Herbst 1945 an Jugoslawien ausgeliefert. Erst 1954 konnte ich zurück.

Im Sommersemester 1954 nahm ich das Studium an der Universität München wieder auf und bestand im Dezember 1956 die tierärztliche Prüfung.

Die Bestallung als Tierarzt erhielt ich am 15. November 1957.

